

# Doença de Alzheimer – Diagnósticos, Fatores Epigenéticos e Irisina

**BRUNO PEREIRA LEMOS**

**JAQUELINE GLEICE APARECIDA DE FREITAS**

**SILVIA FERNANDA BOAVENTURA MENDES\***

Universidade Estadual de Goiás, Anápolis-GO

## Resumo:

Doença de Alzheimer (D.A.) é uma doença que provoca a degeneração das células cerebrais, caracterizada pelo prejuízo em pelo menos uma das funções cognitivas (linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas), interfere no desempenho social e/ou profissional do indivíduo. As duas hipóteses que foram globalmente aceitas para sua neuropatologia foram: o aumento da produção do peptídeo beta amiloide que se acumula e tende a formar placas senis e o hiperfosforilação da proteína tau, que afeta a estabilização dos microtúbulos. É o tipo mais prevalente de demência no mundo, sendo responsável por 50 a 70% dos casos. Em 2016, o Brasil apresentou a segunda maior prevalência de demência padronizada por idade no mundo. Seu diagnóstico é de exclusão, realizado por critérios clínicos que não podem ser atribuídos a qualquer outra causa de demência. Esta revisão discute os diagnósticos, medicamentos atualmente disponíveis, os fatores de risco e os novos estudos relacionados a irisina no tratamento da D.A.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, diagnóstico, epigenética, irisina, prevalência.

## Abstract:

Alzheimer's disease (AD) is a disease that causes the degeneration of brain cells, characterized by impairment in at least one of the cognitive functions (language, gnosis, praxes, or executive functions), and interferes with the individual's social and/or professional performance. The two hypotheses that have been globally accepted for its neuropathology have been: increased production of the amyloid beta peptide that accumulates and tends to form senile plaques, and hyperphosphorylation of the tau protein, which affects the stabilization of microtubules. It is the most prevalent type of dementia in the world, accounting for 50 to 70% of cases. In 2016, Brazil had the second highest age-standardized prevalence of dementia in the world. Its diagnosis is exclusionary, made by clinical criteria that cannot be attributed to any other cause of dementia. This review discusses the diagnoses, currently available medications, risk factors, and new studies related to irisin in the treatment of AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease, diagnosis, epigenetics, irisin, prevalence.

---

\* lemosbruno26@gmail.com; jggleice@gmail.com; sboav@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) representa um desafio significativo para a saúde. A DA é uma doença que provoca a degeneração das células cerebrais, sendo a principal causa de demência, caracterizada pelo prejuízo em pelo menos uma das funções cognitivas (linguagem, gnosias, praxias ou funções executivas) e que interfere no desempenho social e/ou profissional do indivíduo (BREIJYEH e KARAMAN, 2020). O envelhecimento é o maior fator de risco associado a DA, estimado que 81% das pessoas que apresentam essa doença têm 75 anos ou mais (CASS, 2017).

A DA foi descrita pela primeira vez pelo neurologista alemão Alois Alzheimer em 1906, quando publicou o caso de uma paciente que havia perdido suas faculdades mentais gradualmente em quatro anos (SORIA et al. 2019). A etiologia de DA permanece indefinida, embora um progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos. Quanto a sua neuropatologia, as hipóteses globalmente aceitas foram: o aumento da produção do peptídeo beta amiloide, que se acumula e tende a formar placas senis e a hiperfosforilação da proteína tau, que afeta a estabilização dos microtúbulos, como visto na figura 1 (SOUZA, 2017).

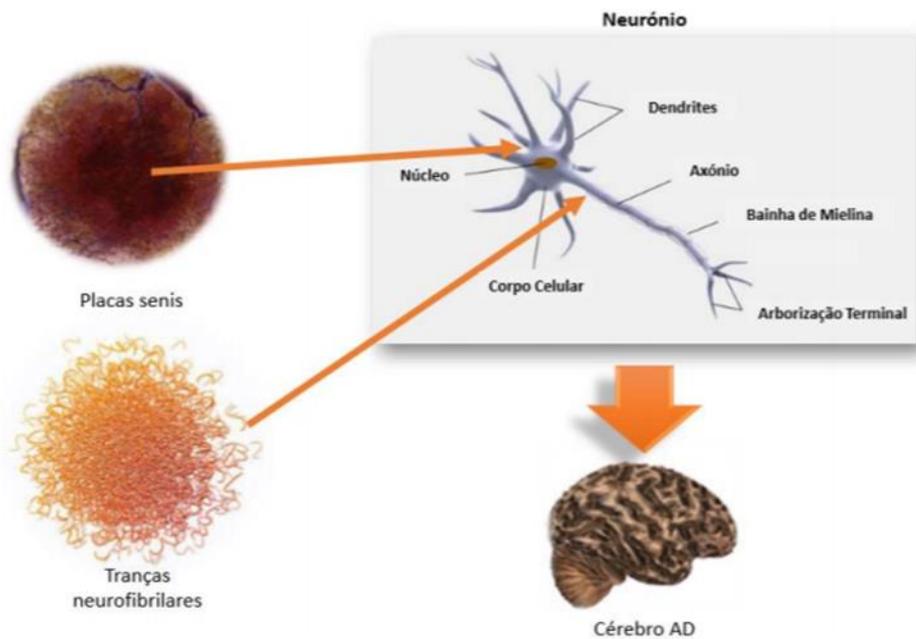


Figura 1: Acumulação de placas beta amiloides e tranças neurofibrilares. Fonte: Sousa, (2017).

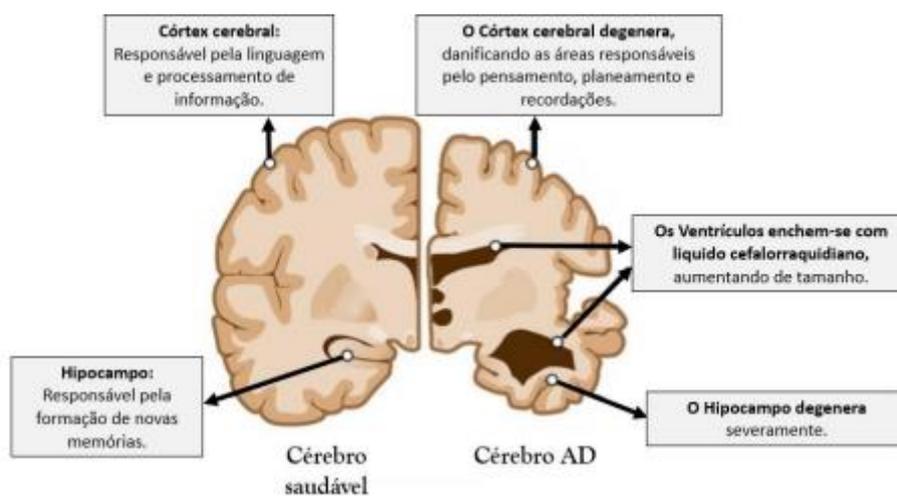
Outros mecanismos neurodegenerativos são considerados, como as respostas pró-inflamatórias, disfunção mitocondrial, dano oxidativo, fatores genéticos e ambientais, apoptose e perturbações da homeostase iônica (SCHELTENS et al., 2016). Evidências crescentes apontam que proteínas desdobradas e agregadas, no cérebro, podem se ligar a receptores de reconhe-

cimento de padrões nas células do sistema imune inato residentes no cérebro, tais como a micróglia e os astrócitos e desencadear uma resposta imune inata, caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios e neuroinflamação, que contribuem para a progressão e gravidade da doença de Alzheimer (MACHADO et al., 2020).

À medida que a doença progride, o cérebro de indivíduos com DA degenera e o seu volume diminui na globalidade, devido à redução de volume do córtex, o que conduz à perda das suas funções normais, resultando em comprometimento de áreas responsáveis pela memória e outras atividades

intelectuais (Figura 2). O processo mais severo ocorre quando o hipocampo, área do sistema límbico importante para formação de novas memórias, sofre degenerescência (SOUZA, 2017).

Figura 2: Diferenças entre um cérebro saudável e um cérebro Alzheimer. No cérebro AD é observado alterações morfológicas como: degeneração do córtex; aumento dos ventrículos e degeneração do hipocampo, afetando, respectivamente as funções cognitivas.



Fonte: Sousa, (2017).

Devido a progressão da morte neuronal ou o mau funcionamento dos neurónios, os sintomas da doença se desenvolvem, incluindo perda de memória mais severa que pode afetar as atividades da vida diária (AVD) (CIPRIANI *et al.*, 2020; MACHADO *et al.*, 2020) dificuldades para resolver problemas, orientação e relações espaço-visual. Eventualmente, podem ocorrer problemas neuropsiquiátricos, como alterações de humor e personalidade. O grau desse declínio difere de pessoa para pessoa (TARGIRO e SANTOS, 2017). Portanto o Alzheimer começa antes da demência, no passado a doença era frequentemente usada para descrever a fase demencial, hoje sabemos que a demência é apenas uma parte da doença (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

Diante do contexto apresentado, o objetivo desta revisão é discutir os diagnósticos, medicamentos atualmente disponíveis, os

fatores de risco e os novos estudos relacionados à irisin no tratamento da DA.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a Doença de Alzheimer, com o objetivo de discutir os diagnósticos, medicamentos atualmente disponíveis, os fatores de risco e os novos estudos relacionados à irisin no tratamento da DA. As bases de dados PubMed e BVS (Biblioteca virtual de saúde), foram utilizadas para a pesquisa de artigos científicos de livre acesso, em língua portuguesa e inglesa. O período de publicação entre 2015 e 2020 foi delimitado, com o intuito de selecionar os mais atuais e relevantes artigos sobre o tema. DECS (Descritores em Ciências da Saúde) e MESH (*Medical Subject Headings*) foram usados para encontrar os descritores "alzheimer 's",

“diagnosis”, “prevalence”, “irisin”, “epigenetic”. As publicações foram selecionadas pelo contexto que tratavam o tema, sendo excluídos os artigos que não traziam informações relevantes.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### Epidemiologia

A incidência global de demência aumentou drasticamente nas últimas décadas e a doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente, sendo responsável por 50 a 70% dos casos (SANTANA, 2015). O número total de pessoas com demência está projetado para chegar a 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050. Grande parte desse aumento é atribuído ao número crescente de pessoas com demência que vivem em países de baixa e média renda e que não possuem acesso a serviços de saúde (OMS, 2020).

A OMS (Organização Mundial de Saúde), em razão dos altos números, trata a demência como uma prioridade de saúde pública e ressalta a necessidade de melhorias no diagnóstico precoce. Pois geralmente este diagnóstico é realizado em um estágio relativamente avançado da doença (OMS, 2020).

Nos Estados Unidos, estima-se que 6,2 milhões da população com 65 anos ou mais vivem com DA nos dias atuais. Esse número pode aumentar para 13,8 milhões até 2060, dificultando o desenvolvimento de avanços médicos para prevenir, retardar ou curar a DA. Em 2019, foram registrados 121.499 óbitos por DA, tornando o Alzheimer a sexta causa de morte nos Estados Unidos e a quinta causa de morte entre americanos com mais de 65 anos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021). Acredita-se que um número maior de mortes ocorreu em 2020, em decorrência da pandemia COVID-19, pois houve um declínio no número de cuidadores em comparação com o ano

anterior, sendo assim, estima-se que houve uma sobrecarga na quantidade de cuidados prestados em relação ao número de cuidadores remanescentes (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

No Brasil os dados são mais escassos, contudo, no ano de 2016 o país apresentou a segunda maior prevalência de demência padronizada por idade do mundo (GBD, 2019), com a Doença de Alzheimer respondendo por cerca de 70% dos casos. Entre os anos de 2007 a 2017, o número de mortes por demência no país aumentou em 55,5%, o que é mais do que as mortes por câncer de mama, próstata e fígado juntas (FETER et al., 2021).

Um estudo desenvolvido com dados das capitais brasileiras entre os anos de 2000 e 2009, constatou que o aumento anual das taxas de mortalidade por DA na faixa etária de 60 a 79 anos é distribuído em 8,4% entre as mulheres e 7,7% entre os homens. No grupo etário de 80 anos e mais, o aumento foi de 15,5% entre as mulheres e 14% entre os homens. Chama a atenção o crescimento mais evidenciado da mortalidade entre as mulheres, o que pode ser uma resultante da feminização do envelhecimento na população idosa brasileira (TEIXEIRA et al., 2015).

### Fatores de Risco

Fatores que devem ser considerados para o risco de DA são traumatismo craniano, tabagismo, sedentarismo, desnutrição, baixa estimulação cognitiva, baixo nível de escolaridade, assim como isolamento social, baixo controle de doenças crônicas, aterosclerose, diabetes, hipertensão, dislipidemia (CUSTODIO et al., 2017; GOTTESMAN et al., 2017; DOWNEY et al., 2017; MOGA; ROBERTS; JICHA, 2017).

A heterogeneidade da doença de Alzheimer, leva também a considerar as propriedades genéticas e epigenéticas da

patologia. A apolipoproteína E, é um regulador do metabolismo lipídico que tem afinidade pela proteína beta-amilóide, sendo um marcador genético que aumenta o risco da doença de Alzheimer (ARMSTRONG, 2019; KUMAR et al., 2020) sendo expresso em mais da metade dos pacientes com DA, portanto um alvo terapêutico importante para essa doença (SAFIEH, et al., 2019; STOCCORO e COPPEDE, 2018).

Os avanços nas tecnologias de biologia molecular permitiram descobrir o papel da regulação epigenética, ou seja, mudanças hereditárias na expressão gênica que não envolvem sequências de codificação de DNA, os quais podem alterar a expressão alélica em um número significativo de genes envolvidos na DA (ARMSTRONG, 2019). Modificações epigenéticas foram amplamente documentadas nas regiões cerebrais afetadas e em linfócitos periféricos de indivíduos afetados pela DA, sugerindo sua contribuição para o desenvolvimento e progressão da doença (STOCCORO e COPPEDE, 2018).

Os mecanismos epigenéticos de acetilação e desacetilação de histonas, identificados com um significativo papel no potencial de longa duração (LTP) e na formação da memória, observável por meio de exercícios de condicionamento de medo e memória espacial, sugerem um amplo potencial para interação epigenética, pois a memória de longo prazo e a plasticidade sináptica são dependentes de ativações além das fases iniciais da indução da expressão gênica (ESPOSITO e SHERR, 2019).

### Diagnóstico Diferencial

Fundamental destacar que o diagnóstico de DA é de exclusão, sendo realizado por critérios clínicos que avaliam se os sinais e sintomas não podem ser atribuídos a qualquer outra causa de demência. O diagnóstico é realizado por avaliações funcionais, comportamentais e cognitivas, além de

exames laboratoriais e de neuroimagem (BI-EBER et al., 2019).

Durante a realização da anamnese a história patológica pregressa do paciente merece destaque, investigando traumas, cirurgias, uso de medicamentos ou outras substâncias, comportamentos reconhecidos como diferentes do usual, e aspectos multifatoriais que sejam consideráveis para a suspeita do déficit cognitivo (SANTANA et al., 2015).

Os exames laboratoriais de rotina geralmente não mostram nenhuma anormalidade específica. Hemograma completo, painel metabólico completo, hormônio estimulador da tireoide (TSH), B12 são geralmente examinados para descartar outras causas (BRASIL, 2017; KUMAR et al, 2020).

A pesquisa de déficits neurológicos centrais, durante o exame físico, como dificuldade de expressão da linguagem, dificuldade de deambulação e alteração da marcha, tremores e lentificação dos movimentos, incontinência urinária, sinais de lateralização e outros fatores são importantes para diferenciar a DA de outras síndromes demenciais (PASSOS et al., 2017; SILVA, 2019).

Podem ser aplicados testes de rastreamento para auxiliar a percepção e a quantificação desses déficits, por exemplo, o teste de Fluência Verbal, o Miniexame do Estado Mental (MEEM), a Escala de Demência de Blessed, o teste do Desenho do Relógio, entre outros (DANIEL et al., 2018; SILVA, 2019).

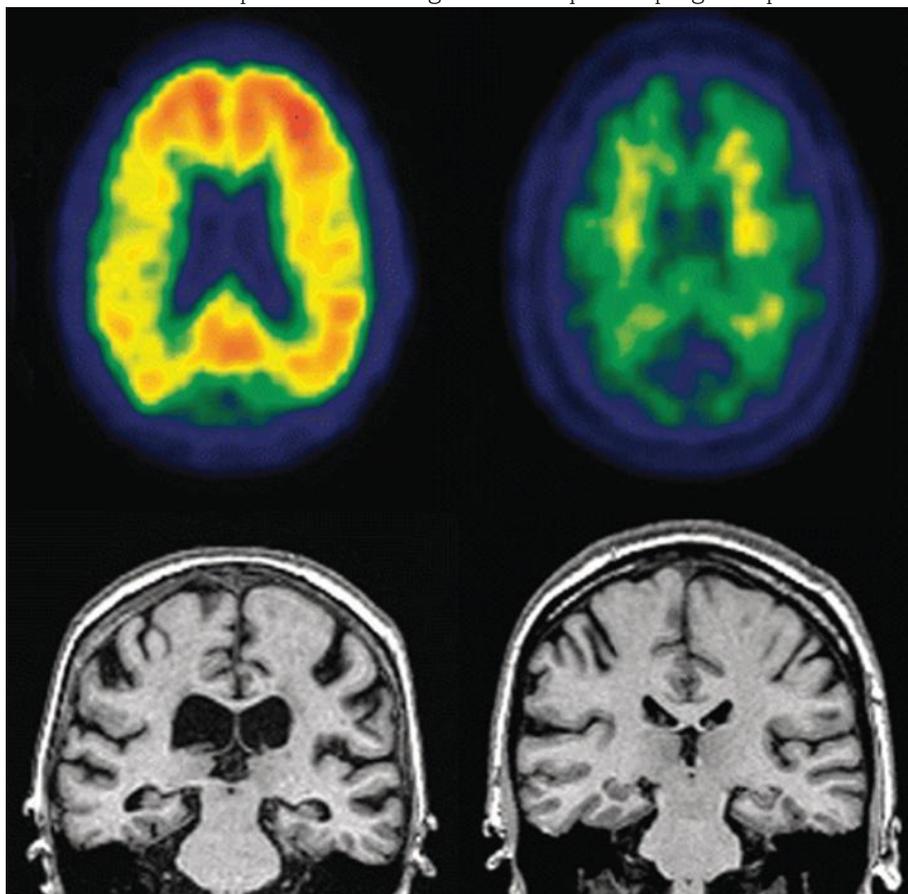
Os exames de imagem cerebral, tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM), são úteis para excluir lesões estruturais que podem contribuir para a demência, como infarto cerebral, neoplasia e coleções de líquido extracerebral, sendo este último padrão ouro (BRASIL, 2017; KOIKKALAINEN et al., 2019).

A PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), revolucionou o estudo da deposição de  $\beta$ -amilóide *in situ*.

É uma ferramenta de neuroimagem projetada para medir processos moleculares *in vivo* no cérebro. Os radioligantes PET se ligam a um alvo, como um receptor, um transportador ou uma enzima (CHANDRA *et al.*, 2019).

Sua alta sensibilidade é capaz de detectar concentrações picomolares de  $\beta$ -amilóide e permite aos pesquisadores e médicos rastrear quantitativamente a disseminação da proteína e os auxilia a verificar o estadiamento da DA, conforme figura 3 (HANE *et al.*, 2017). Contudo, o diagnóstico definitivo de DA requer avaliação *post-mortem* do tecido cerebral (WELLER e BUDSON, 2018).

Figura 3 - PET representativo (linha superior) e imagens de ressonância magnética (linha inferior) de um indivíduo com comprometimento cognitivo leve que progrediu para demência DA (à esquerda) em comparação com um indivíduo comprometimento cognitivo leve que não progrediu para demência DA.



Fonte: (HANE *et al.*, 2017).

### Tratamento

A multidisciplinariedade do tratamento deve ser contemplada, observando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as

manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos (BRASIL, 2017).

A maioria dos agentes terapêuticos em desenvolvimento para DA, direcionados para combater o acúmulo de  $\beta$ -amilóide, hiperfosforilação de tau e imunoterapia, não produziram efeitos e foram interrompidos em ensaios clínicos de fase II ou III (MADAV *et al.*, 2019). A DA está entre as áreas terapêuticas menos bem servidas para

tratamentos com medicamentos (CUMMINGS et al., 2019).

As principais categorias de drogas aprovadas para o tratamento da Doença de Alzheimer, são os inibidores da acetilcolinesterase, que possuem a atividade caracterizada pela inibição da AChE (acetilcolinesterase), a enzima responsável principalmente pela degradação da ACh (acetilcolina) no sistema nervoso. Isso permite prolongar a ação do neurotransmissor deficiente no cérebro. Os inibidores da acetilcolinesterase foram os primeiros medicamentos licenciados para o tratamento sintomático da DA e três compostos pertencentes a esta classe terapêutica está atualmente em uso clínico em muitos países em todo o mundo, sendo eles: donepezil, galantamina e rivastigmina (MARUCCI et al., 2020).

A DA também causa a disfunção dos neurônios glutamérgicos, ocasionando o aumento das concentrações de glutamato, o que por sua vez, aumenta a frequência da despolarização da membrana pós-sináptica e reduz a detecção dos sinais fisiológicos mediados pelo receptor de NMDA. Esse fato favorece o dano cognitivo, oportunizando a utilização de outro fármaco antagonista do receptor de NMDA, a memantina. A memantina pode ser utilizada como neuroprotetor, evitando a perda de neurônios, bem como melhorando os sintomas, ajudando a restaurar a função dos neurônios danificados (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021; BRASIL, 2017; KUMAR et al, 2020; BRIGGS et al., 2016).

### A Irisina

A irisina, identificada a princípio como uma miocina induzida por exercício que muda o metabolismo adiposo em direção a um perfil termogênico (BOSTRÖM et al, 2012). O estudo realizado por Lourenço et al. (2019), revelou que a irisina estimula a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo, uma região

do cérebro centralmente envolvida na aprendizagem e na memória. O estudo também demonstrou que os níveis de irisina são reduzidos em cérebros humanos com DA. A pesquisa sugere que a irisina constitui uma nova estratégia farmacológica, ou mesmo estimulada por meio de exercícios físicos, para proteger / reparar a função sináptica e prevenir o declínio cognitivo na DA.

Os diversos papéis terapêuticos potenciais da irisina na doença de Alzheimer, são explorados em diversos estudos, podendo ser citado que a irisina melhora a função de aprendizagem e memória regulando a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Zhang *et al.*, 2015), assim como promove a neurogênese e protege contra os danos neuronais causados pelo estresse oxidativo (LI et al., 2016), melhora a sensibilidade à insulina e melhora a homeostase da glicose (XIN et al., 2016)

Outro aspecto estudado sobre a irisina, avalia seu envolvimento em várias vias metabólicas e considerando as evidências significativas, que indicam que o início da DA está relacionado a alterações metabólicas, surge a hipótese de sua relação a vários fatores da DA (KIM e SONG, 2018)

### CONCLUSÕES

Embora o conceito de demência exista há milhares de anos, foi apenas no início do século passado que a essência da síndrome clínica e as alterações neurodegenerativas associadas foram descobertas. Quando em 1907, Alöis Alzheimer descreveu cuidadosamente os sintomas da doença. Ao longo das décadas uma série de teorias têm sido aventadas na tentativa de explicar a DA.

A neuropsicologia tem desempenhado um papel importante na caracterização das mudanças cognitivas associadas à DA e transtornos demenciais relacionados. Isso melhorou a capacidade de diagnosticar

com precisão a DA e diferenciá-la de outros transtornos demenciais e para identificar mudanças cognitivas sutis que ocorrem na fase pré-clínica e para rastrear a progressão. Em contrapartida, existem atualmente os biomarcadores disponíveis para identificar os determinantes neuropatológicos subjacentes às mudanças cognitivas da DA.

Os estudos apresentados demonstram a utilidade potencial de uma combinação de avaliação neuropsicológica e biomarcadores genéticos e de neuroimagem para auxiliar na explicação da apresentação heterogênea de DA. Contudo, os estudos também revelam que dada a prevalência crescente de demência e a relativa inadequação dos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis, existe a necessidade urgente de desenvolvimento e implementação de novas terapias. Entretanto, até que isso ocorra, o foco do tratamento de pacientes com DA deve permanecer global e holístico, concentrando não apenas na terapia farmacológica, mas também nos complexos aspectos biopsicossociais do cuidado desse grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. 2021, 17: 327-406. <https://doi.org/10.1002/alz.12328>

ARMSTRONG, R.A. "Risk factors for Alzheimer's disease." *Folia Neuropathologica*, vol. 57, no. 2, 2019, pp. 87-105. doi:10.5114/fn.2019.85929.

BIEBER, A. et al. Influences on the access to and use of formal community care by people with dementia and their informal caregivers: a scoping review. *BMC health services research*, 2019. [s. l.], v. 19, n. 1, p. 88.

BOSTRÖM, P. et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012.481, 463-468. doi: 10.1038 / nature10777.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de A. Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>. Acesso em: 19 mai 2021.

BREIJYEH, Z. KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Moléculas*. 8 de dezembro de 2020; 25 (24): 5789. doi: 10.3390 / moléculas25245789. PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.

BRIGGS, R.; KENNELLY, S.P.; O'NEILL, D. Drug treatment in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. Junho de 2016; 16 (3): 247-53. doi: 10.7861 / clinmedicine.16-3-247. PMID: 27251914; PMCID: PMC5922703.

CASS, S.P. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep*. 2017 Jan/Feb;16(1):19-22. doi: 10.1249/JSR.0000000000000332. PMID: 28067736.

CHANDRA, A; VALKIMADI, P.E.; PAGANO, G., et al. Aplicações de imagens PET de amiloide, tau e neuroinflamação para a doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve. *Hum Brain Mapp* . 2019; 40 (18): 5424-5442. doi: 10.1002 / hbm.24782

CIPRIANI, G. et al. Daily functioning and dementia. *Views & Reviews • Dement. neuropsychol.* 14 (2) • Apr-Jun 2020. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-020001>.

COLABORADORES DO GBD 2016 PARA DEMÊNCIA. Carga global, regional e nacional da doença de Alzheimer e outras demências, 1990-2016: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18 (1): 88-106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4).

CUMMINGS, J.L.; TONG, G.; BALLARD, C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future

Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(3):779-794. doi: 10.3233/JAD-180766. PMID: 30689575; PMCID: PMC6398562.

CUSTODIO, N. et al. Dementia in latin america: epidemiological evidence and implications for public policy. *Frontiers in aging neuroscience.* 2017. [s. l.], v. 9, p. 221.

DOWNEY, A. et al (ed.). *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Preventing Cognitive Decline and Dementia: A Way Forward.* Washington, DC: The National Academies Press, 2017.

ESPOSITO, M.; SHERR, G.L. Epigenetic Modifications in Alzheimer's Neuropathology and Therapeutics. *Front Neurosci.* 2019;13:476. Published 2019 May 10. doi:10.3389/fnins.2019.00476

FETER, N. et al. Quem são as pessoas com doença de Alzheimer no Brasil? Achados do Estudo Longitudinal do Envelhecimento Brasileiro. *Rev. bras. epidemiol. [conectados].* 2021, vol.24 [citado em 2021-05-18], e210018. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720210018>

GOTTESMAN, R.F. et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Jama Neurology,* [s. l.], v. 74, n. 10, p. 1246-1254, 2017.

HANE, F.T. et al. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57 (3): 645-665. doi: 10.3233 / JAD-160907. PMID: 28269772; PMCID: PMC5389048.

KIM, O.Y.; SONG, J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *J Clin Med.* 2018;7(11):407. Published 2018 Nov 1. doi:10.3390/jcm7110407

KUMAR, A.; SIDHU, J.; GOYAL, A. et al. *Doença de Alzheimer.*In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Doi:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922>.

LI, D.J. et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metab. Clin. Exp.* 2017;68:31-42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003.

LOURENCO, M.V. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med.* 2019; 25(1):165-175. doi:10.1038/s41591-018-0275-4. Doi: 10.1038 / s41591-018-0275-4

MACHADO, A.P.R. et al. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências,* v. 6, n. 14, 2020. Doi:<https://www.researchgate.net/publication/n/341029855>

MADAV, Y. et al. Prabhakar Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease *Brain Res. Bull.,* 146 (2019), pp. 171-184, 10.1016/j.brainresbull.2019.01.004

MARUCCI, G. et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2020 Oct 6:108352. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108352. Epub ahead of print. PMID: 33035532.

MOGA, D.C.; ROBERTS, M.; JICHA, G. Dementia for the Primary Care Provider. *Primary Care: Clinics in Office Practice,* [s. l.], v. 44, n. 3, p. 439-456, 2017.

OMS, Organização Mundial de Saúde. Dementia. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 15 mai 2021.

PASSOS, J. et al. The needs of older people with mental health problems in a Portuguese psychiatric setting. *International psychogeriatrics.* 2017. [s. l.], v. 29, n. 5, p. 845-853.

- SAFIEH, M.; KORCZYN, A.D.; MICHAELSON, D.M. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2019;17(1):64. Published 2019 Mar 20. doi:10.1186/s12916-019-1299-4.
- SANTANA, I. et al. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. *Acta Médica Portuguesa*, Lisboa. 2015. v. 28, n. 2, p. 182-188.
- SHELTONS, P.; BLENNOW, K. BRETELER, M.M. et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016; 388: 505–17. Alzheimer's disease.
- SILVA, A.L. Avaliação dos subtipos de transtorno neurocognitivo (demência) em ambulatório de referência do distrito federal. Universidade Católica de Brasília. 2019. Doi: <https://bdt.d.ucb.br:8443/jspui/bitstream/tede/2648/2/AlineLaginestraeSilvaDisertacao2019.pdf>. Acesso em: 19 mai 2021.
- SORIA, L. J.A.; GONZÁLEZ, H.M.; LÉGER, G.C. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019; 167:231-255. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3. PMID: 31753135.
- SOUSA, B.M. Abordagem Terapêutica da Doença de Alzheimer. *Faro.* 2017.
- STOCCORO, A.; COPPEDÈ, F. Role of epigenetics in Alzheimer's disease pathogenesis. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0004>. 2018.
- TARGIRO, E.S.; SANTOS, W.D.V. Doença de alzheimer em suas possibilidades de tratamento. *Psicologia.pt.* ISSN 1646-6977. Documento publicado em 13.05.2018. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1199.pdf>. Acesso em 23 mai 2021.
- TEIXEIRA, J.B. et al. Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. 2015. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00144713>.
- WELLER, J.; BUDSON, A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.* 2018 Jul 31;7:F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1. PMID: 30135715; PMCID: PMC6073093.
- XIN, C. et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int. J. Obes.* 2016;40:443–451. doi: 10.1038/ijo.2015.199
- ZHANG, L. et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates learning deficits in a rat model of Alzheimer's disease induced by  $\alpha\beta 1$ -42. *PLoS ONE.* 2015;10:e0122415. doi: 10.1371/journal.pone.0122415.